Lane Medical Library

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Kiel.
Direktor: Prof. Dr. Külz.

Über die Cholesterinwirkung auf das Froschherz.

*

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.

Vorgelegt von
Erich Nissen
aus Kiel.

Kiel 1931

Druckerei der Kieler Zeitung G. m. b. H., Kiel.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Kiel.
Direktor: Prof. Dr. Külz.

Über die Cholesterinwirkung auf das Froschherz.

*

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.

Vorgelegt von
Erich Nissen
aus Kiel.

Kiel 1931

Druckerei der Kieler Zeitung G. m. b. H., Kiel.

Nr. 55.
Rektoratsjahr 1930/31.
Referent:
Prof. Dr. Baur.
Korreferent:
Prof. Dr. Külz.
Zum Druck genehmigt:
Prof. Dr. Schröder,
Dekan.

Nach Seel und Flury fallen dem Cholesterin und seinen Abbauprodukten bedeutende Aufgaben zu, speziell im Sinne einer physiologischen Schutzfunktion gegenüber von außen in den Körper eindringenden schädlichen Produkten, auch gegenüber Abbaustoffen des Zellstoffwechsels, vielleicht auch gegenüber den Ermüdungsstoffen. Die Frage nach einer spezifisch regularisierenden Tätigkeit auf das Herz und andere autonome Organe ist nicht geklärt.

Seel untersuchte die Wirkung des Cholesterins und der Sistosterinreihe am normalen, ermüdeten, geschädigten und vergifteten Froschherzen. Er fand eine Tonussteigerung besonders am ermüdeten Herzen, eine vollkommene Erholung, eine Verlängerung der Schlagdauer, eine Aufhebung bzw. Besserung der Vergiftungserscheinungen besonders nach Muskarin. Als Ursache wurde eine Absorbierung der Ermüdungsstoffe bzw. Gifte durch Cholesterin angenommen, außerdem eine stimulierende Eigenschaft auf den Herzmuskel selbst; eine chemische Bindung wurde abgelehnt. Die gesättigten Lösungen nach Danilewsky erwiesen sich nach Seel wegen der geringen Löslichkeit des Cholesterins (0,01% nach Windaus) als ungeeignet. Es wurden deswegen Emulsionen verwandt (Verreibung von gleichen Teilen Cholesterin und Gummiarabicum in Ringerlösung). Eine Herzwirkung des Gummiarabicum wurde negiert wegen zu geringen Ca-Gehalts (1:100 bis 1:200 CaO/1 ccm). Der kolloidale Charakter der verwendeten Emulsion hatte nach Zondek keine Bedeutung für die Funktion des Herzens. Cholesterinsole erwiesen sich als unbrauchbar. Cholesterinlösung und Emulsion erhalten den Tonus des normalen Herzens lange Zeit. Bei Ringer zeigt sich geringe Tonusabnahme durch Entstehung von Ermüdungsstoffen, durch frisch zugeführte Ringer- und Gummiarabicumlösung nur vorübergehende und geringe Anregung. Als obere Grenze der Wirksamkeit des Cholesterins wurde eine Verdünnung von 1 : 100 000 gefunden.

Die Steigerung des Tonus beruht nach Seel auf einer mehr oder weniger starken Zunahme der Hubhöhe. Es wurde nur geringe Veränderung der Frequenz gefunden. Die stimulierenden Eigenschaften des Cholesterins am ermüdeten Herzen waren noch stärker als am frischen.

Schon früher hatte Danilewsky Untersuchungen an in situ durchströmten Herzen angestellt mit einer gesättigten Cholesterinlösung, deren Analyse eine Konzentration von 0,005 bis 0,008% ergab; die meisten Versuche mit der Konzentration von 0,001 bis 0,002%. Er erzielte allerdings bessere Resultate bei Lösungen, die auf 60—70° erwärmt waren, infolgedessen mehr

Cholesterin in Lösung gegangen war. Das Ergebnis der Versuche war eine Steigerung der Hubhöhe im Mittel um ⅓—½ des Anfangswertes, Eintritt des Hubhöhenmaximums in 2—3 Minuten nach Darreichung und einer Dauer von 4—6 Minuten. Auf Ringer meistens ein Absinken der Hubhöhe! Bei Verbleib des Cholesterins im Herzen ein Absinken der Hubhöhe, das erklärt wird durch Bindung oder Spaltung des Cholesterins; als Beweis gilt die Wirkung der zweiten Portion. Die Frequenz wurde nicht verändert, dagegen der Rhythmus der Herzschläge und die Periodizität mit und ohne Treppe ausgeglichen. Wurde die Periodizität nicht beseitigt, dann wurde innerhalb der Periode die Schlagzahl vermehrt und die Pause verkürzt.

Bei der Wichtigkeit der gesamten Frage und in Anbetracht der wenigen Untersuchungen schien es wünschenswert, die Seelschen Untersuchungen auszubauen; um so mehr uns zwei neue bisher nicht untersuchte Abkömmlinge des Cholesterins (ein Cholesterinstearinsäureester, ein Cholesteryloleat und auch das Ergosterin) zur Verfügung standen.

Auch unsere Untersuchungen wurden am Kaltblütler (Rana temporaria) ausgeführt. Es wurde das Straubsche Herzpräparat verwendet, und zwar in einer Versuchsreihe das frische, in einer anderen das ermüdete oder geschädigte (vergiftete) Herz, eine dritte Versuchsreihe endlich beschäftigte sich mit der Wirkung des Cholesterins am durchströmten Froschherzen.

Geprüft wurde die Wirkung von:

1. Cholesterin
    1. in Emulsion
    2. in gesättigter Lösung
        a) ohne vorherige Gaben von Gummiarabicum
        b) nach vorherigen Gaben von Gummiarabicum
2. Gummiarabicum in verschiedener Konzentration
    1. 1 : 1000
    2. 1 : 10 000
    3. 1 : 100 000
3. Cholesterinstearinsäureester als Emulsion
4. Cholesteryloleat als Emulsion
5. Ergosterin als Emulsion.

Als Daten der Versuche wurde abgelesen:

1. Hubhöhe
2. Frequenz
3. Tonus
4. Eintritt der Wirkung in Sekunden
5. Wirkung der zweiten Portion.

Versuche.

Die Versuche gestalteten sich folgendermaßen: Es wurden männliche und weibliche Temporarien verwendet, bei einer Laboratoriumstemperatur von 19—20° Celsius. Die Versuche erstreckten sich von Oktober 1927 bis März 1928 und von Februar bis April 1929.

I. Die Versuche am Straubschen Herzpräparat. Das Herz wurde in der üblichen Weise mit der Aorta sinistra auf die Glaskanüle gebunden und in die feuchte Kammer gebracht. Die Kanüle mit Froschringer zur Erhaltung eines stets konstanten Füllungsdrucks (1,5 cm) bis zu einer bestimmten Marke gefüllt, und durch die Lösung aus einem Gasometer Luft hindurchgeleitet in einer konstanten Geschwindigkeit. Ich ließ das Herz durchschnittlich 10 Minuten schlagen, bevor ich mit den eigentlichen Versuchen begann. Die Dauer der Versuche richtete sich nach der Tätigkeit des Herzens, im Mittel 36 Stunden; einige Versuche dauerten bis 80 Stunden.

Als Lösungen wurden benutzt:

1. Froschringer (nach Fühner, S. 79).
2. Cholesterinemulsion

(C_1 1 : 100	Chol. crist.	0,2
	Gumm. arab.	0,2
	Ringer ad	20,0
(C_2) 1 : 1000	Chol. crist.	0,2
	Gumm. arab.	0,2
	Ringer ad	200,0
(C_3) 1 : 10 000	C_2	10,0
	Ringer	100,0

Cholesterin und Gumm. arab. wurden unter Zusetzung von Ringerlösung im Mörser miteinander verrieben, bis eine gleichmäßige Emulsion eintrat.

3. Cholesterin gesättigte Lösung (Ch. g.), die zur Hauptsache benutzt wurde, da man von in Äther oder anderen Lösungsmitteln gelösten Lösungen trotz Abdampfens Schädigungen fürchtete. Hergestellt wurden die gesättigten Lösungen durch Verreiben im Mörser mit Ringer, zweistündiges Schütteln im Schüttelapparat und achttägiges Stehen bei Zimmertemperatur (vor Gebrauch wurde filtriert).
4. Cholesterinstearinsäureester (Ch. st. 1,2)
   a) als alkoholische Lösung, 3 g in einem Gemisch von 5 ccm Alkohol abs. und 75 ccm Ringer; Alkohol abdampfen;
   b) als Emulsion zubereitet wie 2, in einer Konzentration von 1 : 100 und 1 : 1000.

5. Cholesteryloleat (Ch. ol.), als Emulsion 1 : 100, 1 : 1000 zubereitet wie 2.
6. Ergosterin als Emulsion 1 : 1000 zubereitet wie 2.
7. Gummilösung

G_1	1 : 1000	Gumm. arab.	0,2
		Ringer ad	200,0
G_2	1 : 10 000	G_1	10,0
		Ringer ad	100,0
G_3	1 : 100 000	G_2	10,0
		Ringer ad	100,0

Nachstehendes Versuchsprotokoll zeigt im einzelnen die Richtung der Versuche.

Versuch 6.

3. Dezember 1927.
Rana temp. w. Temp. 19,5° C.

Zeit	Lösung	Hubhöhenzunahme in cm	%	Frequenz p. Minute	Bemerkungen
10,30					präpariert
10,45	R	4,7	—	42	aufgebunden
11,00	G_3	5,3	12	42	nach kurzer Zeit Hubhöhe gesteigert
11,15	R	4,6	—	42	
11,30	G_2	4,3	—	42	
11,40	R	3,6	—	42—36	
11,50	G_1	3,1	—	30	
12,00	Ch.g	3,6	16	30	
12,10	G_3	4,8	33	30	Hubhöhe stark erhöht
12,50	R	4,0	—	30	Abfall der Hubhöhe
13,00	G_3	3,3	—	32	
13,15	R	4,1	25	30	starke Zunahme des Tonus
13,30	Ch.g	4,3	—	32	starke Zunahme des Tonus
13,45	G_3	3,6	—	32	starke Zunahme des Tonus
14,00	R	3,9	8	32	Tonusabfall
4. Dezember.					
9,30	Ch.g	2,7	—	40	Über Nacht Herzstillstand durch Ch.g-Aktion wieder in Gang[1])
10,00	G_3	3,8	41	40	starke Hubhöhenzunahme

R = Ringer, G = Gummiarab., Ch.g = Cholesterin gesättigte Lösung.

[1]) Nach Herzstillstand gelegentlich auch auf Ringer Wiederkehr der Aktion.

Entsprechend diesem Protokoll verlaufen die 35 anderen Versuche dieser Reihe, die der Kürze halber in der folgenden Tabelle 1 zusammengestellt sind:

Tabelle 1.

Art der Lösung	Ergebnis: Zunahme d. Hubh.	ohne Wirkung	Abnahme d. Hubh.
Cholesterin-Emulsion	9×	6×	3×
Cholesterin gesättigte Lösung	22×	18×	6×
davon nach Gummiarab.-Gaben	9×	1×	0×
Gummiarab. allein			
G_3 1 : 100 000	18×	17×	3×
G_2 1 : 10 000	2×	4×	0×
G_1 1 : 1000	0×	9×	2×
Cholesterinstearinsäureester-Emulsion	2×	9×	7×
Cholesteryloleat-Emulsion	3×	15×	3×
Ergosterin-Emusion	2×	15×	3×

Die vorstehende Zusammenstellung der Versuche am Straubschen Herzen ergibt einen Einblick in die Wirkungsweise der verschiedenen Lösungen; sie zeigte aber auch, daß keineswegs stets ein absolut eindeutiges Resultat zu erzielen war.

Als Ergebnis der Versuchsreihe am Straubschen Herzen, das Tabelle 1 zeigt, ergibt sich, daß Cholesterin-Emulsion und gesättigte Lösung 22- bzw. 9mal wirksam waren, während Seel der Emulsion eine größere Wirkung zuschrieb als der gesättigten Lösung. Cholesterinstearinsäureester, Cholesteryloleat und Ergosterin waren nur in wenigen Versuchen wirksam. Als Nebenbefund ergab sich in dieser Versuchsreihe, daß auch die Gummiarab.-Lösung allein in einer Konzentration von 1:100 000 18mal wirksam war, und zwar wurde dadurch die einwandfreie Deutung der Versuche erheblich erschwert. Seel glaubt allerdings eine Gummiarab.-Wirkung verneinen zu müssen.

In der nächsten Versuchsreihe wurde die Wirkung der gesättigten Cholesterin-Lösung auf das vergiftete Straubsche Herz geprüft. Die Versuchsanordnung war die gleiche wie bei der ersten Versuchsreihe. Vergiftet wurde das Herz mit Urethan, das der Ringerlösung in 3, 2, $1^1/_2$% zugesetzt wurde. Nach der Vergiftung wurde versucht, die Intoxikation durch Auswaschen mit Cholesterin-Urethan (das Urethan in gleicher Konzentration, wie in der Vergiftungslösung) aufzuheben. Ferner wurde die Wirkung des Cholesterins untersucht, nachdem die Aktion des vergifteten Herzens durch Auswaschen mit Ringerlösung wieder hergestellt war, und außerdem wurde auch die Giftwirkung der Cholesterin-Urethan-Lösung auf das unvergiftete Herz untersucht.

Das Versuchsprotokoll zeigt einen typischen Versuch aus dieser Reihe.

Versuch 2.

1. Mai 1929. Kurve 2.

Rana temp. m. Temp. 19° C.

Zeit	Lösung u. Konz.	Frequenz	Hubhöhe in cm	Bemerkungen
12,00	R	30	11,5	
12,10	RU	30	9	
12,20	RU	28	8	RU frisch bereitet
12,30	ChU	24	5—2	sofortige Abnahme d. Hubh.
12,40	RU	24	2	
12,45	Ch	26	7	allmähliche Erholung
13,00	R	26,8	8	
16,10	RU	26	5	
16,15		0	0	Herz steht
16,17	ChU	0	0	Herz steht
16,40	R	14	4	Herz erholt sich sehr langsam
16,50	Ch	14	4—5	Herz erholt sich nicht weiter
17,10	R	14	4	Herz erholt sich nicht weiter
17,20	RU	0	0	Herz steht
17,25	ChU	0	0	Herz steht
17,40	Ch	20	4—5	sofortige Aktion
18,10	Ch	20	7	Gruppenkontraktion.

RU = Ringer-Urethan, ChU = Cholesterin-Urethan, Ch = Cholesterin-Lösung und R = Ringer.

Die Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der in dieser Richtung angestellten Versuche.

Tabelle 2.

Art der Lösung	Zunahme der Frequ.	Zunahme der Hubh.	Ergebnis ohne Wirkung	Abnahme der Frequ.	Abnahme der Hubh.
Cholesterin gesättigte Lösung					
am vergifteten Herzen .	3	8	0	0	0
Cholesterin-Urethan					
davon					
am frischen	0	0	6	1	1
am ermüdeten	0	0	2	0	0
am geschädigten . .	0	0	0	0	0
am vergifteten Herzen .	0	0	4	1	1
Ringer-Urethan					
davon					
am frischen	0	0	0	3	6
am ermüdeten	0	0	0	0	2

Als Ergebnis dieser Versuchsreihe ist festzustellen:

1. Auf das vergiftete (mit 3, 2, 1½ % Urethan) Straubsche Herz wirkt Cholesterin (gesättigte Lösung) stets, in der Hauptsache durch Steigerung der Hubhöhe, die meistens über die vor der Vergiftung gemessene hinausgeht.
2. Dem Cholesterin kommt eine entgiftende Wirkung zu. Der durch Urethan eingetretene Herzstillstand, der durch Auswaschen mit Ringerlösung nicht zu beheben ist, wird durch Cholesterin aufgehoben, wobei die Hubhöhe sogar über die ursprüngliche hinaus steigen kann.
3. Der Cholesterin-Urethan-Lösung kommt — selbst bei geringer Urethan-Konzentration (½—2 %) — keine entgiftende Wirkung zu. Eine „Neutralisierung" der Urethan-Wirkung findet nicht statt: Urethan-vergiftete Herzen bleiben auch auf Zusatz von Cholestrin-Urethan gelähmt, frische werden durch Cholesterin-Urethan gelähmt.

In einer dritten Versuchsreihe wurden nun die Versuchsbedingungen abgeändert und die Wirkung der Lösungen am durchströmten Herzen geprüft, wobei bei verschiedenen Druckverhältnissen die Fördermenge als weiteres Kriterium herangezogen werden konnte.

Das Herz des auf ein feststehendes Froschbrett aufgebundenen Frosches wurde in situ so präpariert, daß in die Vena cava inferior eine Kanüle eingebunden wurde, die durch ein T-Stück aus zwei Mariottschen Flaschen Flussigkeit erhielt; die eine Flasche enthielt Froschringer, die andere die jeweils zu prüfende Lösung. Die Flaschen waren in gleicher Höhe montiert, standen unter gleichem Druck und ließen sich, um den venösen Druck zu variieren, verstellen. In die Aorta wurde eine Abflußkanüle eingebunden, die durch einen Schlauch mit einem in seiner Höhe verstellbaren Überlaufrohr verbunden war, durch das der arterielle Druck variiert werden konnte. Die durch das Überlaufrohr geförderte Flüssigkeitsmenge tropfte in einen Glaszylinder, der mit einem zweiten Zylinder verbunden war. Ein in diesem angebrachter Schwimmer trieb mit Steigen der Flüssigkeitsmenge einen Hebel empor, der auf einer rotierenden Trommel die Fördermenge kurvenmäßig verzeichnete. Eine Berieselungsanlage sorgte dafür, daß das Froschherz stets feucht gehalten wurde. Das Herz war mit seiner Spitze an einem Hebel aufgehängt, der auf die gleiche Trommel Hubhöhe, Tonus und Frequenz aufschrieb. Es wurden wieder männliche und weibliche Temporarien verwendet, ohne daß sich ein Unterschied in der Reaktionsweise feststellen ließ.

Es wurde zur Hauptsache die cholesteringesättigte Lösung am in situ durchströmten frischen und ermüdeten sowie mit Urethan vergifteten Herzen geprüft. Statt der gewöhnlichen Froschringer-Lösung wurde Phosphat-gepufferte Ringer-Lösung

nach Broemser-Barhan-Hahn verwendet. Die gesättigte Cholesterin-Lösung wurde in der auf Seite 5 angegebenen Weise hergestellt. Cholesterinstearinsäureester, Cholesteryloleat und Ergosterin wurden nicht mehr geprüft, da sie in den ersten beiden Versuchsreihen keine Wirkung gezeitigt hatten.

Nach einer Einstellungszeit von 10—15 Minuten wurde unter Variieren der Druckverhältnisse das Optimum der Förderleistung festgelegt. Dann wurde das Cholesterin als Lösung in seiner Wirkung auf diese Förderleistung geprüft. In einer zweiten Serie wurde unter veränderten Druckverhältnissen die Einwirkung des Cholesterins auf Hubhöhe und Fördermenge geprüft, und zwar in der Weise, daß die arterielle Druckbelastung bis an die Schwelle geführt wurde, wo das Herz eben noch förderte. Unter diesen Verhältnissen ließ ich es dann unter Ringer- und Cholesterin-Lösung arbeiten. Dann ging ich auf den vorherigen, normalen Druck zurück und prüfte wieder die Wirkung von Ringer und Cholesterin.

Das folgende Protokoll läßt im einzelnen den Verlauf der Versuche erkennen.

Versuch 7.

25. Februar 1929.

Rana temp. m. Temp. 20° C.

Zeit	Lösung	arterieller Druck	Venen druck	Fördermenge Tropfzahl p. Minute Frequenz		Hubhöhe	Bemerkungen
11,40	R	—	—	—	—	—	aufgebunden
11,45	—	—	—	—	—	—	angestellt
12,15	R	25	1,7	22	5	17	
12,16	Ch	—	—	—	—	—	umgestellt
12,25	Ch	25	1,7	26	25	19	
12,35	Ch	25	1,5	20	10	—	
12,45	Ch	—	—	27	12	19	
12,47	R	—	—	—	—	—	umgestellt
13.00	R	—	—	25	3	14	
13,05	Ch	—	—	—	—	—	umgestellt
13,15	Ch	25	1,5	25	12	15	abgestellt
16,30	R	25	1,5	26	6	17	
16,45	R	25	1,5	26	6	9	
17,00	R	25	1,5	24	5	10	
17,01	Ch	—	—	—	—	—	umgestellt
17,15	Ch	25	1,5	20	7	15	
17,30	Ch	25	1,5	16	6	14	
17,31	R	—	—	—	—	—	umgestellt
17,45	R	25	1,5	16	5	14	abgestellt.

R = Ringer, Ch = Cholesterin gesättigte Lösung.

Das Ergebnis der 40 Versuche der in situ durchströmten Herzen zeigt folgende Tabelle:

Tabelle 3.

Art der Lösung	Zunahme der Frequ.	Tropfz.	Hubh.	Ergebnis ohne Wirkg.	Abnahme der Frequ.	Tropfz.	Hubh.
Cholesterin-gesättigte Lösung .	21×	52×	45×	7×	35×	17×	2×
davon							
am frischen . . .	11×	24×	15×	4×	18×	7×	0×
am ermüdeten . .	8×	21×	20×	2×	12×	6×	1×
am geschädigten .	2×	7×	10×	1×	5×	4×	1×

Dabei zeigte sich folgendes: Cholesterin (gesättigte Lösung) war am wirksamsten auf die Fördermenge (mit 52 positiven Proben), dann auf die Hubhöhe (mit 45 positiven Proben), die oft trotz abnehmender Frequenz anstieg (woraus sich auch die größere Zahl der Versuche mit Frequenzabnahme (35) gegen Frequenzzunahme (21) erklärt).

Die Leistungszunahme war bei Cholesterin oft eine vielfache des Anfangswertes, da bei einer geringeren Pulszahl eine größere Fördermenge und außerdem eine größere Hubhöhe resultierte.

Bei der Serie mit verändertem Druck konnte man konstatieren, daß nach arterieller Druckerhöhung (unter Ringer) bis an die Leistungsgrenze, bei Rückkehr auf den Normaldruck und Umstellen auf Cholesterin nunmehr eine Zunahme der Fördermenge gegenüber der Ringerlösung stattfand.

Dem Cholesterin kommt eine stimulierende Eigenschaft auf das Froschherz zu. Es wirkt erstens im Sinne einer Verstärkung der Systole: die sich durch Hubhöhenzunahme ausdrückt; zweitens auch im Sinne einer Vergrößerung der Diastole: die Fördermenge nimmt zu; trotzdem gleichzeitig drittens eine Pulsverlangsamung auftritt.

Zusammenfassung.

1. In Bestätigung und Erweiterung der Seelschen Versuche läßt sich feststellen, daß dem Cholesterin eine stimulierende Wirkung auf das Froschherz zukommt. Es ist eine Verstärkung der Systole im Sinne einer Hubhöhenzunahme festzustellen, eine Vergrößerung der Diastole im Sinne einer Zunahme der Fördermenge bei gleichzeitiger Pulsverlangsamung. Die ebenfalls geprüften Cholesterin-Abkömmlinge (Cholesterinstearinsäureester, Cholesteryloleat, Ergosterin) hatten in

unseren Versuchen keine eindeutige, meßbare, dem Cholesterin vergleichbare Wirkung.

2. Im Gegensatz zu Seel wirkt bei unseren Versuchen die gesättigte Cholesterinlösung ebenso stark ein wie die Cholesterin-Emulsion.

3. a) Auf das vergiftete (mit Urethan) Straubsche Herz wirkte Cholesterin stets, in der Hauptsache durch Steigerung der Hubhöhe, die meistens über die vor der Vergiftung gemessene hinaus ging.

   b) Dem Cholesterin kommt eine entgiftende Wirkung zu. Der durch Urethan eingetretene Herzstillstand, der durch Auswaschen mit Ringerlösung nicht zu beheben ist, wird durch Cholesterin aufgehoben, wobei die Hubhöhe sogar über die ursprüngliche hinaus steigen kann.

*

An dieser Stelle sei es mir gestattet, Herrn Prof. Baur für die Überlassung des Themas und für seine stets bereitwillige, freundliche Unterstützung aufs herzlichste zu danken.

*

Literatur.

1. Seel: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 117, S. 282.
2. Seel und Flury: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 66, S. 222.
3. Danilewsky: Pflügers Arch. Bd. 120.
4. Bürger: Ergebnisse der Inneren Med. u. Kinderklinik. Bd. 34.
5. Ziganow: Ztschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 53, S. 73.
6. Zondek: Bioch. Ztschr. Bd. 116, S. 246.

Lebenslauf.

Geboren am 10. September 1903 als Sohn des Innenarchitekten Johannes Christoph Nissen zu Breslau, evangelischer Konfession, besuchte ich nach Übersiedlung meiner Eltern nach Kiel die Kieler Gelehrtenschule und bestand 1923 die Reifeprüfung an dieser Anstalt. Ich studierte Medizin in Kiel und Freiburg und bestand am 1. Februar 1929 die ärztliche Prüfung in Kiel nach der neuen Prüfungsordnung mit dem Prädikat „gut". Als Medizinalpraktikant war ich in Kiel am pharmakologischen Institut und am Städtischen Krankenhaus in Eßlingen am Neckar tätig, dort war ich auch als Assistent; vom April 1930 bin ich als erster Assistent auf der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Lüneburg tätig.

Meine Approbation datiert vom 2. Februar 1930.